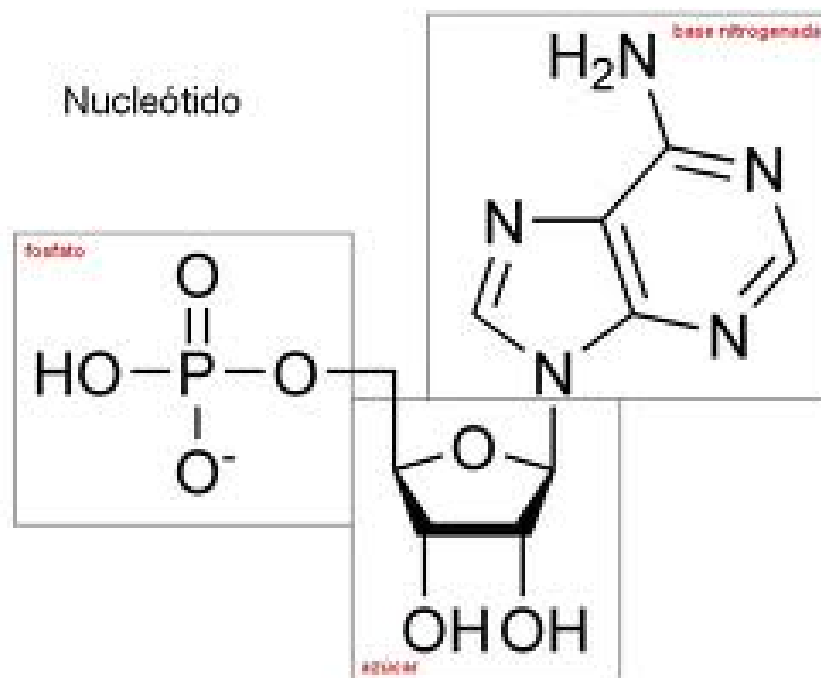


Tema 6 (II). La revolución genética.

1. El ADN.

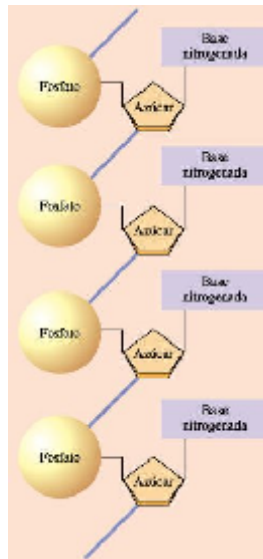
- Es la molécula que contiene la información genética y se encuentra encerrada en el núcleo.
- Está formado por nucleótidos que se unen entre sí a modo de eslabones en una cadena.
- Cada nucleótido está formado por:
 - Azúcar de cinco carbonos. Desoxirribosa.
 - Ácido fosfórico.
 - Base nitrogenada.
 - Adenina. A.
 - Guanina. G.
 - Citosina. C.
 - Timina. T.

Dibujo. Estructura de un nucleótido.



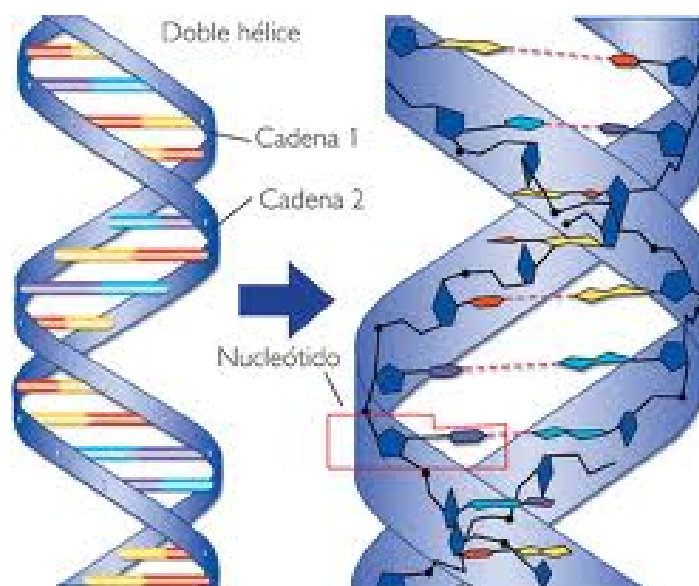
- La cadena se forma por una sucesión de azúcar y fosfatos quedando las bases nitrogenadas situadas lateralmente.

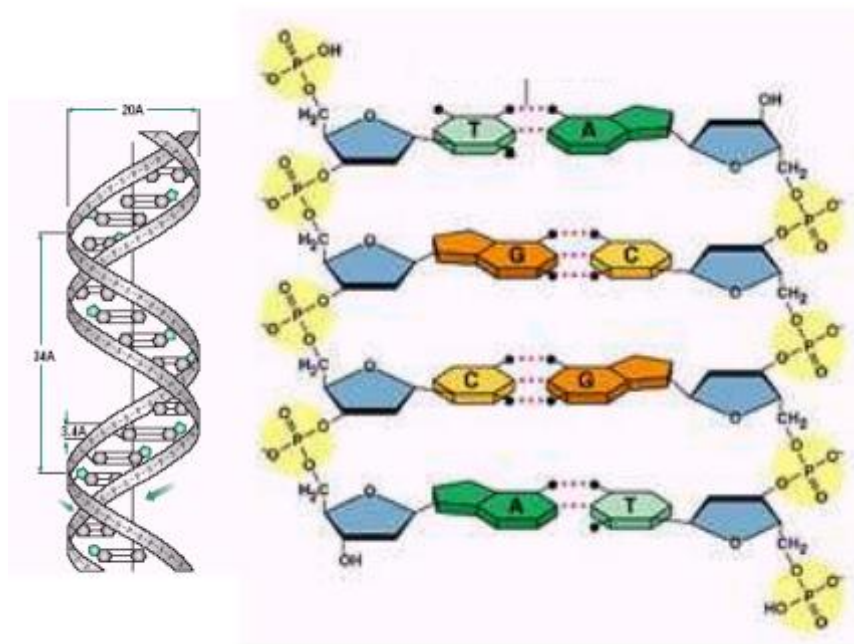
Dibujo. Representación de una cadena de ADN.



- En 1953 Watson y Crick publican su modelo para explicar la estructura de esta molécula. Tal modelo fue llamado doble hélice.
- El ADN está formado por dos cadenas que se mantienen unidas debido a la complementariedad entre las bases y gracias a unos enlaces llamados puentes de hidrógeno.
- A y T se unen mediante dos puentes de hidrógeno. G y C mediante tres.
- Las cadenas se disponen helicoidalmente quedando los pares complementarios hacia el interior de la espiral.

Dibujo. Estructura del ADN.





- Algunos datos relevantes de la molécula son:
 - Su diámetro es de 2 nm.
 - Cada vuelta de hélice ocupa 3,4 nm.
 - Los pares de nucleótidos están separados por 0,34 nm.
 - Se disponen 10 pares por cada vuelta.
- Las cadenas son antiparalelas. Si una comienza por el extremo 5' (con fosfato) la otra lo hará por el 3' (con -OH).

5' ACGTTAC 3'
3' TGCAATG 5'

- Esta estructura permite explicar tres características:
 - **Secuenciación.** La molécula contiene una secuencia de nucleótidos que es distinta según la información genética codificada.
 - **Replicación.** La molécula puede duplicarse. Las cadenas se van separando y cada una de ellas sirve de molde para formar una molécula completa creando la cadena complementaria.
 - **Transcripción.** Un fragmento de ADN puede ser copiado hasta ARNm para llevar parte de la información fuera del núcleo.

Dibujo. Representar las tres propiedades.

2. El ARN.

- Molécula formada por una sola cadena, es por tanto unicatenaria.
- Sus nucleótidos se forman de:
 - Ribosa.
 - Ácido fosfórico.
 - Base nitrogenada. A, G, C, y U (no hay timina).
- Existen tres tipos y todos intervienen en la síntesis de proteínas.
 - **ARN mensajero (ARN m).** Copia la información de un fragmento de ADN para trasladarla del núcleo al citoplasma.
 - **ARN ribosómico (ARN r).** Forma la estructura básica del ribosoma.
 - **ARN transferente (ARN t).** Traslada las aminoácidos hasta el lugar de la síntesis proteica.

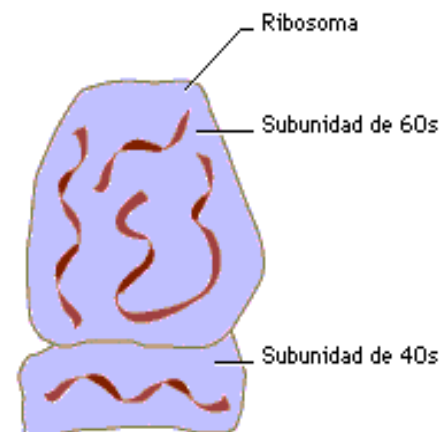
Dibujo. Los distintos ARN.



ARN mensajero



ARN de transferencia



ARN ribosómico

© Microsoft Corporation. Reservados todos los derechos.

Ejercicios: Cuestiones 1-5.

3. La expresión de la información genética.

- Tal información está codificada en el ADN y estructurada en genes.
- Cada gen contiene información para sintetizar una proteína. Cuando ésta lleva a cabo su función el organismo manifiesta o expresa un determinado carácter.
- Veamos algunos ejemplos:
 - La **insulina** normal permite la entrada de glucosa en las células para ser metabolizada. Si la insulina es defectuosa no funciona bien y el individuo que la posee es diabético.
 - La **melanina** es el pigmento que da color a la piel y al pelo. Un individuo que no produzca melanina será albino.
- Está claro que para tener pigmentación debe fabricarse melanina. Las instrucciones para ello están codificadas en el gen “melanina” que estará situado en un determinado cromosoma.

Dibujo. Relación entre gen-proteína e información-función.

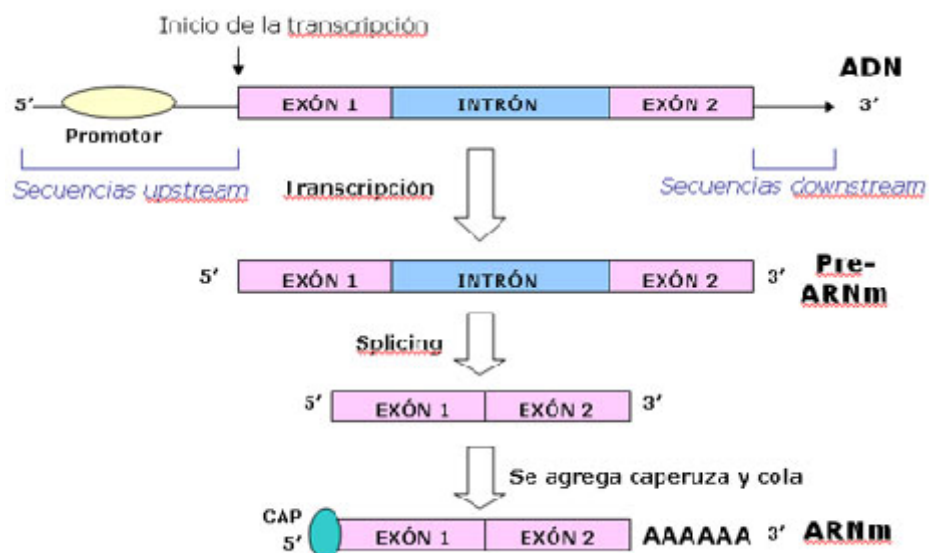
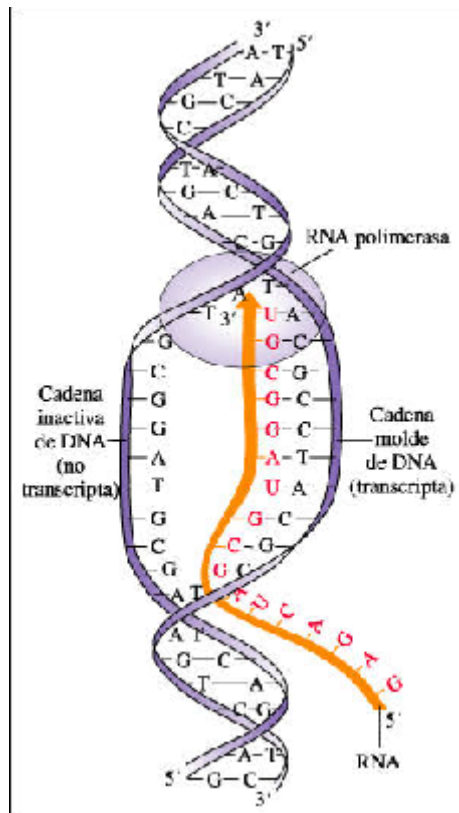
- Las proteínas son polímeros cuyas cadenas se forman de 20 monómeros distintos llamados aminoácidos.
- Los mecanismos que explican cómo se expresa la información contenida en el ADN se resumen en el llamado dogma central de la biología molecular que muestra como fluye del ADN a la proteína con la intervención de los tres tipos de ARN.

- El traslado de información o síntesis proteica ocurre en dos pasos:

1. Transcripción.

- El gen que va a expresarse es copiado en ARN_m y trasladado fuera del núcleo.
- El ARN_m se forma por complementariedad utilizando U en lugar de T.
- La cadena que se copia es la que posee sentido 3'--- 5' ya que el primer extremo de ARN_m que se forma es el 5'.
- La enzima que lleva a cabo el proceso es la ARN polimerasa.
- Una vez sintetizado el ARN_m es modificado para hacer posible su salida del núcleo en un proceso llamado maduración en el que:

- Se eliminan unas secuencias llamadas intrones.
- Se le añade un GTP al extremo 5'.
- Se incorpora un poli-A al extremo 3'.



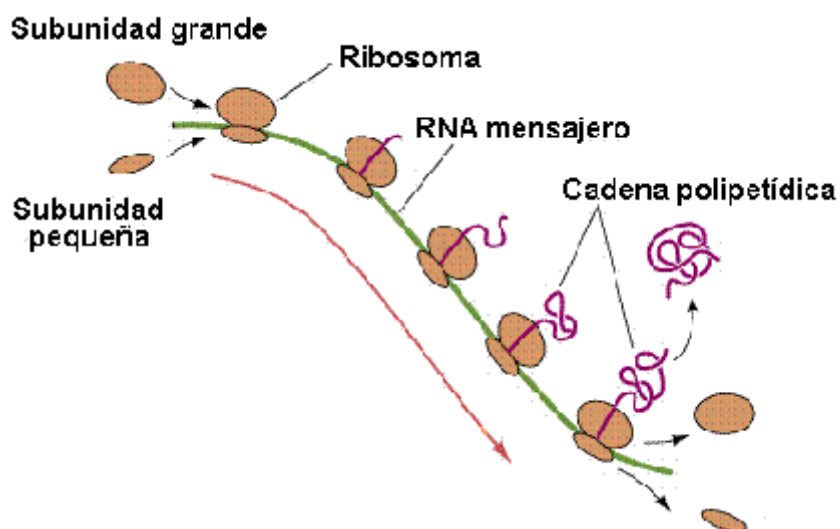
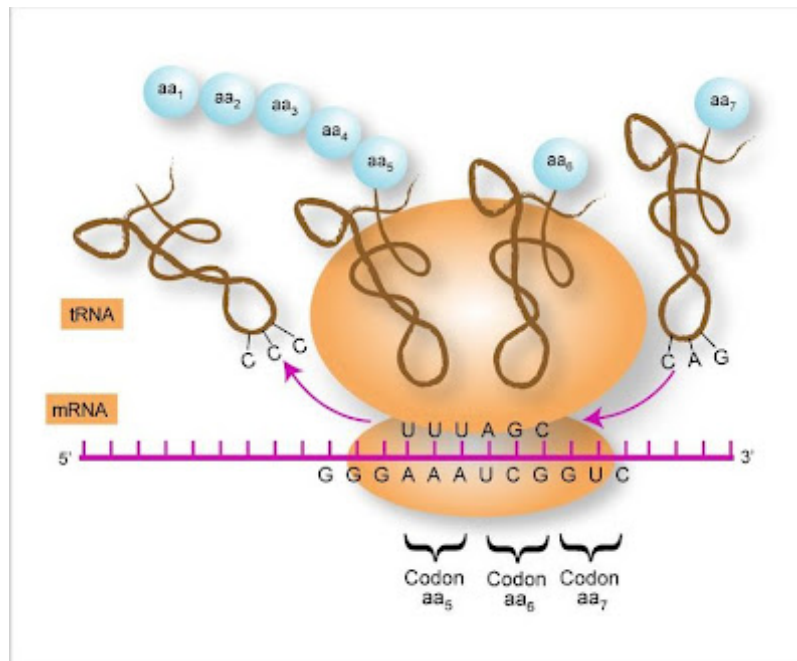
Dibujo. Representación de la transcripción y la maduración.

• 2. Traducción.

- Es la formación de una cadena de aas a partir de la secuencia de nucleótidos del ARN_m.
- Proceso llevado a cabo por los ribosomas que “leen” el ARN_m haciendo corresponder a cada triplete de nucleótidos un aa.
- ¿Por qué un triplete?
 - Si 1 nucleótido codificara 1 aa sólo tendríamos 4 posibilidades.
 - Si 2 nucleótidos codificaran 1 aa sólo podríamos formar 16.
 - Si 3 nucleótidos codifican 1 aa tenemos 64 posibilidades con lo cual tenemos para los 20 y aún nos sobra.
 - El número de variaciones con repetición se obtiene a partir de la fórmula $VR_n^m = n^m$ donde n es el número de nucleótidos, es decir 4, y m el número en qué los agrupamos.
- La correspondencia entre tripletes y aas viene determinada por el código genético.
- Tal código posee dos características:
 - Es universal y por tanto idéntico para todos los organismos.
 - Está degenerado pues existen aas codificados por más de un triplete.
- El inicio de la traducción es el primer triplete AUG comenzando por el extremo 5' por lo que todas las proteínas comienzan con el aa metionina (Met).
- También existen tripletes stop o final de mensaje que marcan el final de la síntesis proteica. Estos son: UAA, UAG y UGA.

		Segunda letra				
		U	C	A	G	
Primera letra (extremo 5')	U	UUU] phe UUC] UUA] leu UUG]	UCU] ser UCC] UCA] UCG]	UAU] tyr UAC] UAA detención UAG detención	UGU] cys UGC] UGA detención UGG detención	U C A G
	C	CUU] leu CUC] CUA] CUG]	CCU] pro CCC] CCA] CCG]	CAU] his CAC] CAA] gln CAG]	CGU] arg CGC] CGA] CGG]	U C A G
	A	AUU] ile AUC] AUA] AUG met	ACU] thr ACC] ACA] ACG]	AAU] asn AAC] AAA] lys AAG]	AGU] ser AGC] AGA] arg AGG]	U C A G
	G	GUU] val GUC] GUA] GUG]	GCU] ala GCC] GCA] GCG]	GAU] asp GAC] GAA] glu GAG]	GGU] gly GGC] GGA] GGG]	U C A G

- Cada triplete es llamado codón y se une a un ARN_t cuyo anticodón es complementario.
- Así se aportan los distintos aas a la síntesis de una proteína determinada.
- El ribosoma actúa acoplando entre sí todas las moléculas y manteniendo la cadena polipeptídica en formación.
- Al detectar un triplete de finalización las subunidades se separan y se libera la cadena proteica.



Ejercicios.

- 1) Representa con un dibujo la primera fase de la síntesis proteica en células eucariotas.
- 2) Investiga el nombre de los 20 aas proteicos a partir de las abreviaturas que aparecen en el código genético. Sigue el orden del mismo de izquierda a derecha y de arriba abajo.
- 3) Completa la siguiente tabla utilizando el código genético.

___	___	T	___	___	___	___	ADN 5'	3'
___	___	___	C	A	A	___	ADN 3'	5'
___	___	G	U	___	U	___	ARN _m	
___	___	___	___	A	U	U	Anticodón ARN _t	
Met	___	___	___	___	___	___	Aminoácido	

- 4) ¿Qué ARN_m habrá permitido formar el tetrapéptido Met-Ala-Asp-Pro?

- Cuestiones 6-15.

4. Biotecnología e ingeniería genética.

- La biotecnología es la aplicación de los descubrimientos realizados por la Biología al campo de la industria, la sanidad, la alimentación, la agricultura, la ganadería, etc.
- Su finalidad es:
 - Solucionar problemas de distintas naturalezas (sanitarios, medioambientales, etc.).
 - Obtener productos de valor comercial.
- Distinguimos dos ámbitos:
 - Biotecnología tradicional.
 - Usa como herramientas productos de origen biológico como enzimas que aceleran ciertas reacciones químicas.
 - Utiliza microorganismos con fines industriales como levaduras para fabricar pan o bebidas alcohólicas o bacterias para obtener yogur o vinagre (fermentaciones).

- **Biotecnología actual.**
 - Basada en la manipulación del ADN para obtener artificialmente organismos modificados genéticamente (transgénicos, clónicos, etc.).
 - Utiliza células y microorganismos modificados o sin alterar (bacterias, virus, células madres, etc.).
- La **ingeniería genética** engloba el conjunto de técnicas que permiten manipular el ADN.
- Otras técnicas muy importantes para la biotecnología actual son los **cultivos celulares** y la obtención de **anticuerpos monoclonales**.

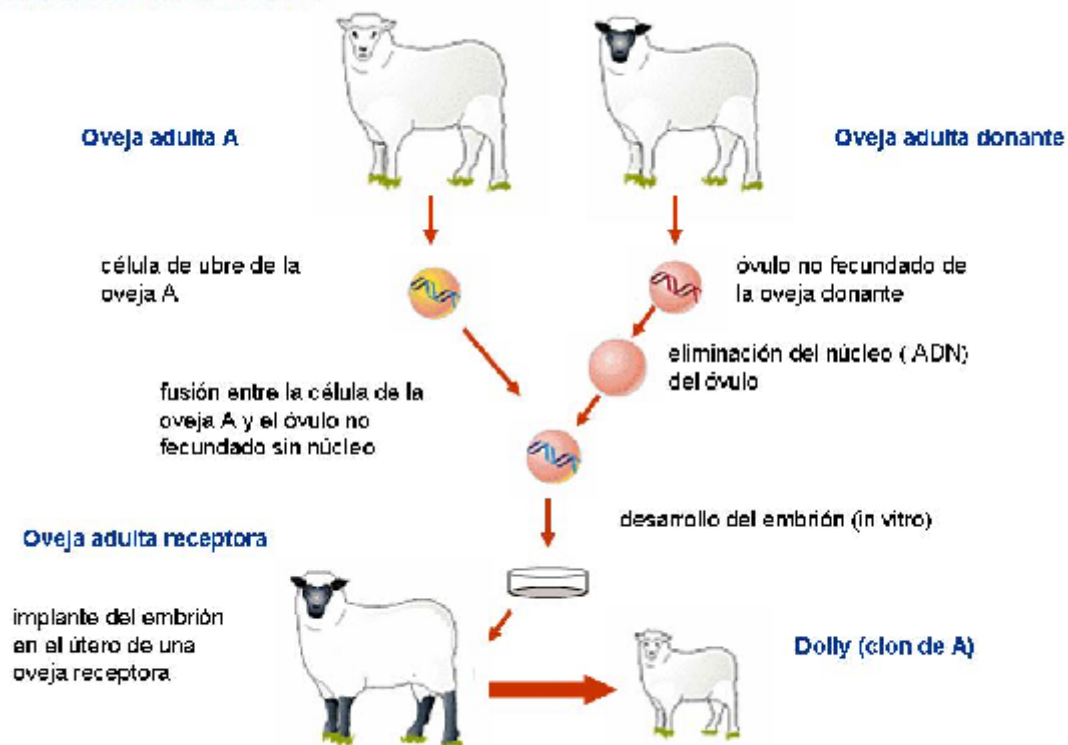
5. La clonación.

- Es la obtención de elementos clónicos o clones.
- Tradicionalmente un clon es un conjunto de células obtenidas por la reproducción mitótica de una célula inicial. Todas son idénticas entre sí e iguales al progenitor.
- Para la biología molecular un clon es una copia genéticamente exacta de una molécula, una célula, un tejido o un organismo.
- Clonar equivale pues a “**copiar genéticamente**”. Así clonar un gen es obtener muchas copias del mismo, clonar una célula es obtener un cultivo y clonar un organismo conseguir una copia idéntica.
- La clonación puede ser **reproductiva** si genera organismos idénticos o **terapéutica** si produce moléculas o células iguales con fines curativos.
- Potencialmente podemos realizar clonación reproductiva en mamíferos de dos formas:
 - **División del embrión.**
 - El cigoto y cualquiera de las células que se producen en los primeros días del desarrollo embrionario son **células totipotentes** pues pueden formar un individuo completo.
 - Si en estos días el embrión se divide en dos grupos celulares se forman gemelos univitelinos.
 - Si transferimos a diferentes úteros varias de estas células totipotentes a partir de embriones obtenidos por

fecundación in vitro deberíamos obtener individuos idénticos.

- **Transferencia nuclear.**
 - Eliminamos el núcleo de un óvulo.
 - Le introducimos el núcleo de una célula del individuo que queremos clonar.
 - Hemos obtenido un cigoto potencial que desarrollamos hasta embrión en un medio de cultivo.
 - Insertamos en un útero y obtendremos un individuo igual al que cedió el núcleo.

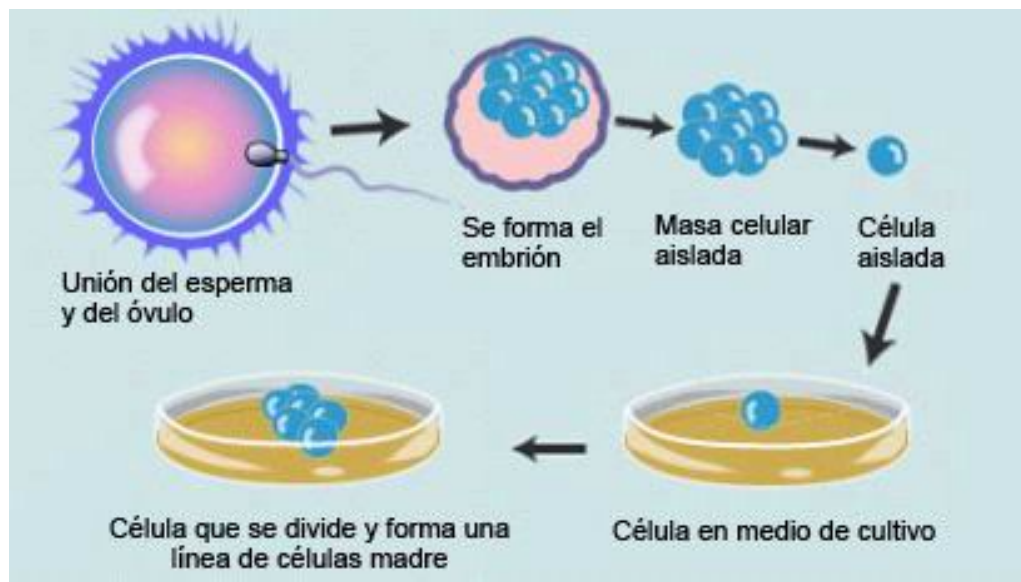
Clonación de animales



6. Las células madres.

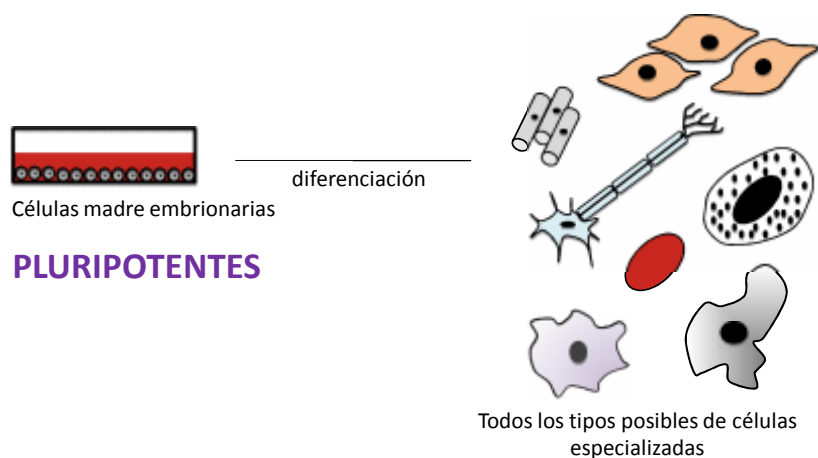
- También llamadas células troncales.
- Se multiplican ilimitadamente y generan distintos tipos de células especializadas. Su división genera otra célula troncal y una que se especializa.
- Existen dos tipos: embrionarias y adultas.

- **Embrionarias.**
- Se obtienen de la masa celular interna o **blastocisto** de embriones tempranos creados por fecundación in vitro y que han sobrado tras el proceso de implantación en el útero materno.
- También pueden conseguirse de **células germinales de fetos** abortados.
- Estas células se mantienen indefinidamente en cultivos.



- Pueden formar cada uno de los 200 tipos celulares. Son por tanto **células pluripotentes**.

¿Qué pueden hacer?



- Si las usamos para implantarlas y reparar un tejido dañado en un paciente suelen **producir rechazo** ya que no son sus propias células.
- Pero podríamos obtener **embriones somáticos** por transferencia nuclear a partir de células de nuestro paciente y no implantarlos en ningún útero sino mantenerlos como productores de células madre embrionarias como las suyas con lo que no habría ningún tipo de rechazo.
- Sin embargo eso equivaldría a clonar al paciente y la clonación está prohibida en seres humanos.
- Todo esto puede resultar ilegal o cuestionable pues “¿qué se hace con los embriones?”, “¿estamos jugando con vidas potenciales?”...
- **Adultas.**
- Aparecen en **tejidos adultos** sometidos a un fuerte desgaste natural como la piel, la mucosa intestinal o la médula ósea roja.
- Pueden formar algunos tipos celulares pero no todos. Son por tanto **células multipotentes**.

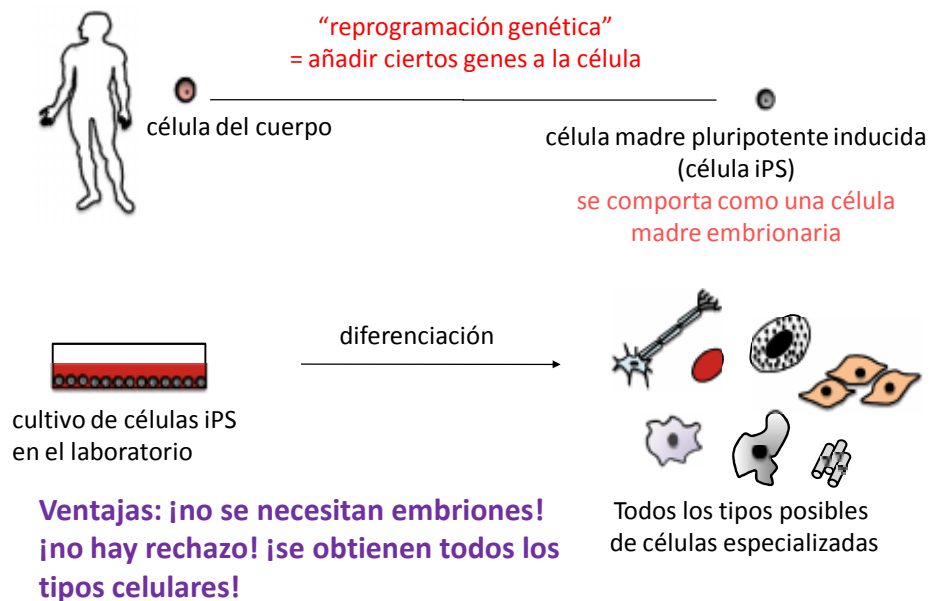
¿Qué pueden hacer?



- Las **células madre mesenquimales** se encuentran en algunos tipos de tejido conjuntivo y debidamente estimuladas pueden regenerar los tejidos óseo, cartilaginoso, muscular e incluso nervioso.
- Estas células pueden proceder del paciente y no producen rechazo ni plantean problemas éticos. Sin embargo **no pueden mantenerse en cultivo** y son muy **difíciles de aislar**.

- Son muy útiles las que proceden de la **sangre del cordón umbilical** pues:
 - Son **compatibles** con el recién nacido y adaptables a otros miembros de la familia.
 - Se **recolectan fácilmente** y apenas producen rechazo.
 - Son similares a las de la médula ósea roja.
 - Se conservan mediante **crionización**.
 - Pueden ser la clave para curar muchas **enfermedades degenerativas**.
- Actualmente las principales líneas de investigación utilizan **células adultas reprogramadas**, normalmente **fibroblastos** procedentes del tejido conjuntivo.
- Estas células son modificadas añadiéndoles ciertos genes y se comportan igual que las células madre embrionarias.

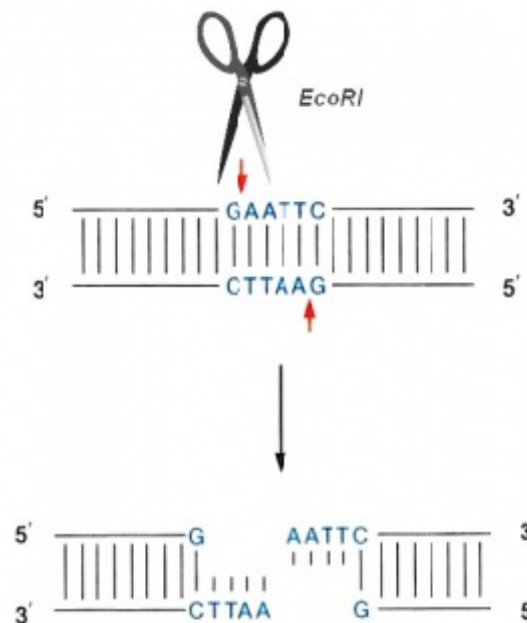
Células madre pluripotentes inducidas (iPS)



7. Las enzimas de restricción.

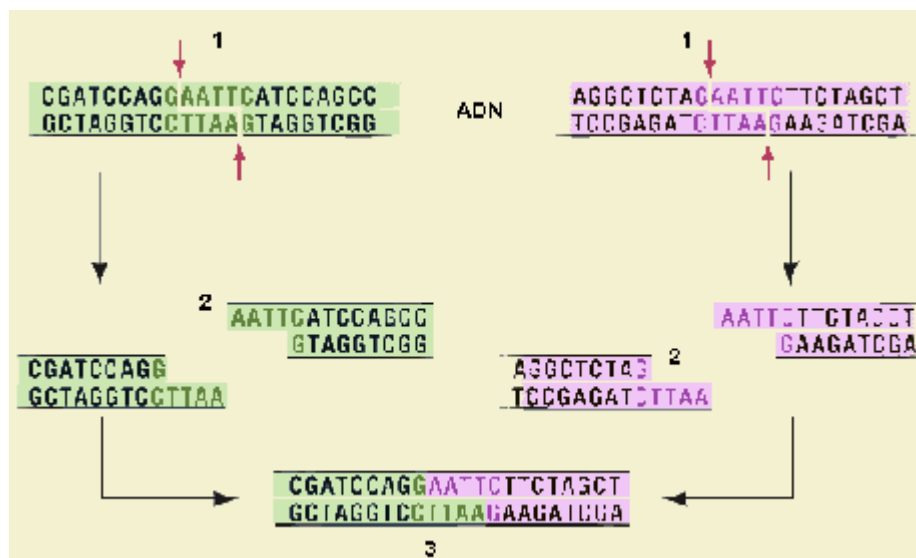
- Son enzimas que **cortan el ADN** por lugares específicos determinados por ciertas **secuencias palindrómicas**:
 - Iguales en ambas cadenas pero con distinta orientación.
 - Complementarias respecto a un eje.
- Son secuencias **pequeñas**, no más seis u ocho pares de bases.

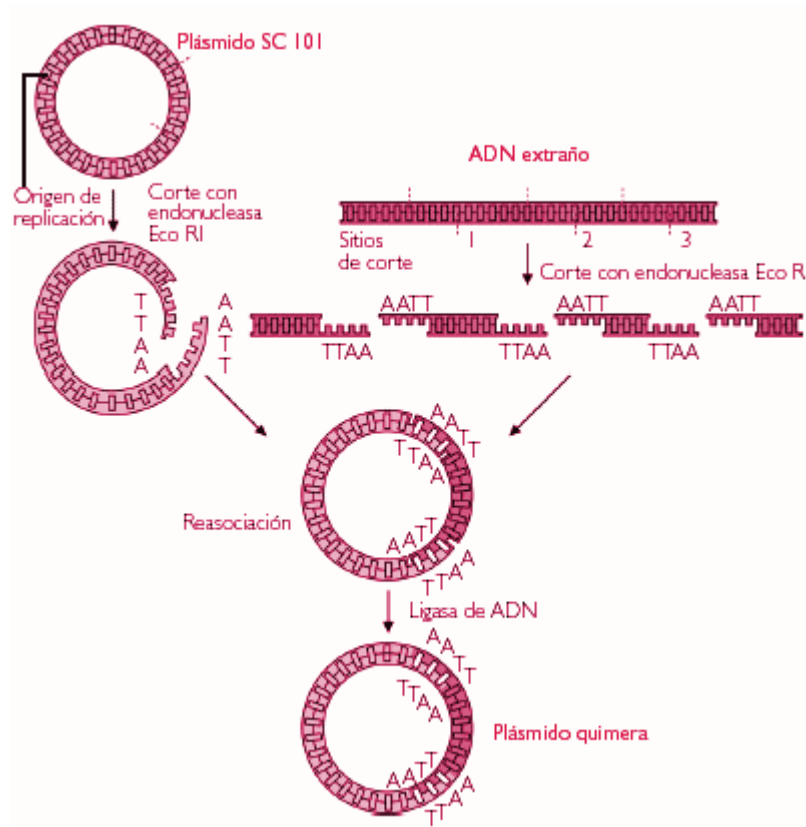
- Cada **restringidasa** sólo reconoce una secuencia y corta en un lugar concreto.
- Son una herramienta básica en ingeniería genética pues producen fragmentos con **extremos cohesivos** complementarios entre si.



8. El ADN recombinante.

- Se obtiene al **mezclar fragmentos de ADN de seres distintos** que han sido tratados con el mismo enzima de restricción.
- La adición de **ADN ligasa** permite unir los fragmentos de las moléculas resultantes.

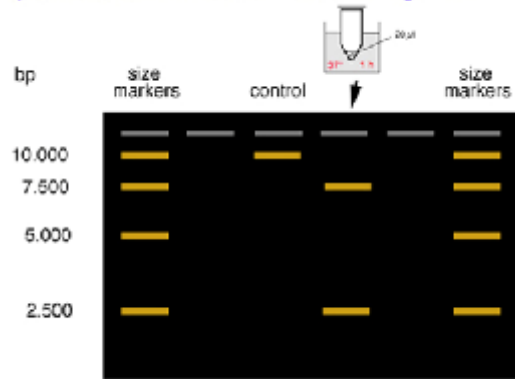




9. La electroforesis.

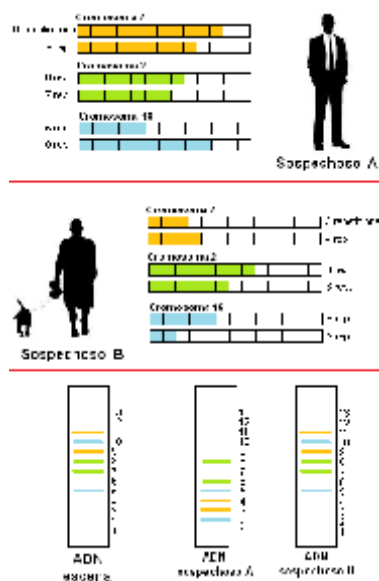
- Las moléculas de ADN tienen cargas eléctricas negativas en los grupos fosfatos.
- Si la situamos en un campo eléctrico serán atraídas por el polo positivo.
- Esta técnica permite **separar mezclas de moléculas** en una matriz sólida, que puede ser papel o gel, aplicando electricidad y **en función de las cargas que estas posean**.
- Si tratamos un ADN con una enzima de restricción los fragmentos generados se desplazan en el gel en **función de su tamaño**, a mayor tamaño menor velocidad, generando un patrón de bandas característico.
- Para “ver” la posición de las distintas bandas de fragmentos añadimos **bromuro de etidio**, que unido al ADN es fluorescente al iluminar con **luz ultravioleta**.
- La **posición** de cada banda indica el **número de pares de bases** que posee el fragmento.

separación mediante electroforesis de los fragmentos



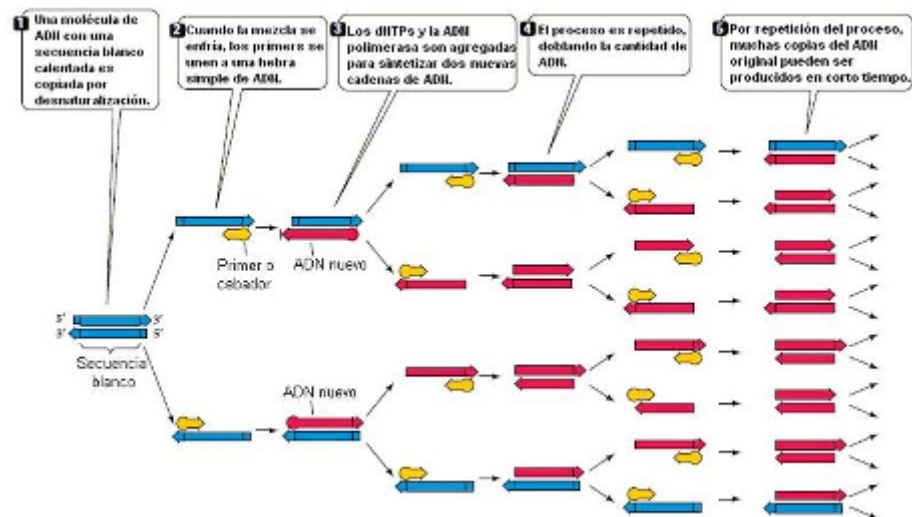
10. La huella genética o prueba del ADN.

- Conjunto de **fragmentos de ADN** que **caracterizan a un individuo** y lo diferencian de los demás.
- El **proceso** para obtenerla es el siguiente:
 - Obtención de **muestra**. Sangre, saliva, semen, pelo, etc.
 - Amplificación mediante **PCR**.
 - Tratamiento con **restringtasa**.
 - **Electroforesis** en gel.
 - **Patrón** de bandas específico.
- Las principales **aplicaciones** en medicina legal son:
 - **Prueba de paternidad**. Se requiere un porcentaje de semejanza entre padre e hijo.
 - **Autoría de un delito**. Se comparan las huellas de los sospechosos con muestras obtenidas en el lugar del suceso y usando la misma enzima de restricción (pelo, células epidérmicas, mancha de sangre, semen extraído, etc.).



11. La PCR.

- Es una **reacción en cadena de la polimerasa** y permite obtener muchas copias de una muestra o de un fragmento de ADN.
- Se realiza a **alta temperatura** para que el ADN esté desnaturalizado y se copie más fácilmente.
- Las enzimas son proteínas y también se desnaturalizan mediante el calor por ello se usa la polimerasa de una bacteria termófila llamada ***Thermus acuaticus***.
- La reacción amplifica la muestra produciendo cantidades aptas para aplicar otras técnicas.
- El material de partida puede ser una cantidad ínfima extraída de un pelo, restos de células epiteliales, etc.

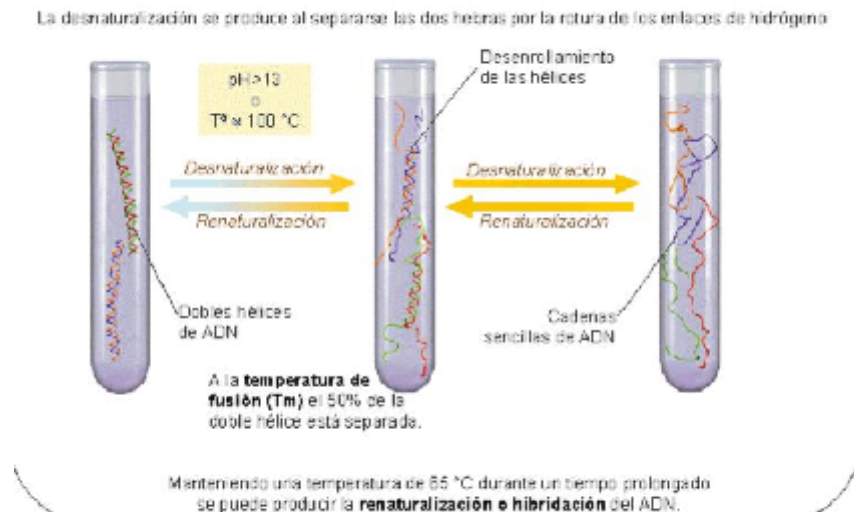


12. La hibridación de ácidos nucleicos.

- El ADN se **desnaturaliza** totalmente cuando en disolución acuosa se somete a temperaturas superiores a 80° C.
- Cuando la temperatura disminuye las hebras se reasocian y el ADN se **renaturaliza**.
- La hibridación se produce entre dos moléculas cualesquiera de ácidos nucleicos que posean cierto grado de complementariedad.

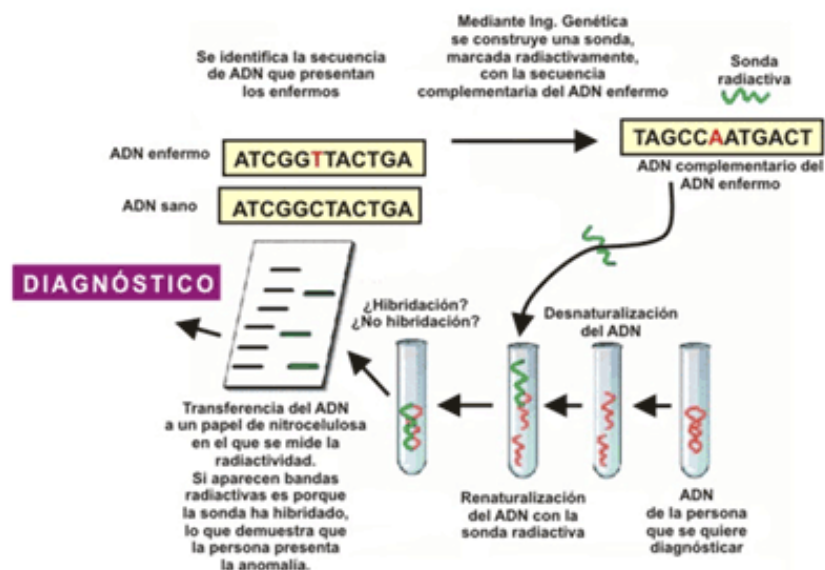
- Cuanto mayor sea el porcentaje de hibridación entre dos especies distintas menor será su distancia evolutiva.

Desnaturalización e hibridación del ADN



13. Las sondas radioactivas.

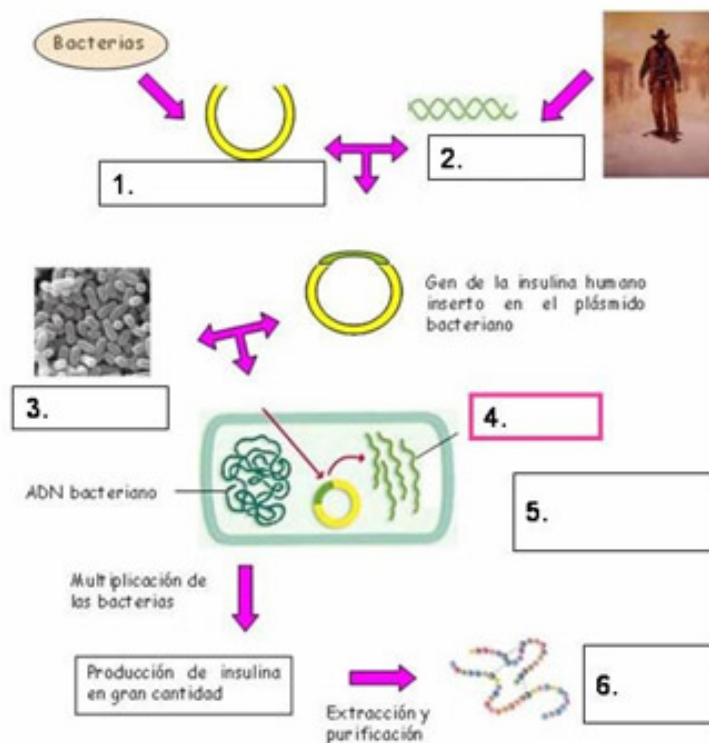
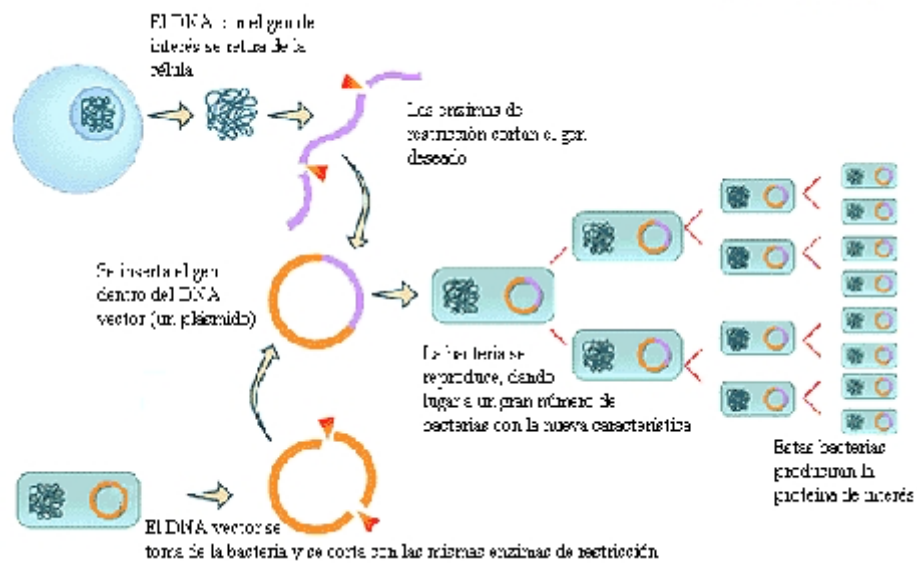
- Una sonda es un **fragmento monocatenario de ADN** aislado, purificado, con secuencia conocida y marcado radioactivamente para poder ser detectado.
- Mediante hibridación permite **localizar genes** entre los miles que forman el genoma de un individuo.



- El proceso de **obtención de la sonda** puede ser:
 - Células sintetizando una proteína, por ejemplo insulina.
 - Aislamiento de ARNM.
 - Obtención de ADN con la enzima retrotranscriptasa.
 - PCR en presencia de fósforo radioactivo.
 - Sonda del gen de la insulina.

14. Los vehículos de clonación.

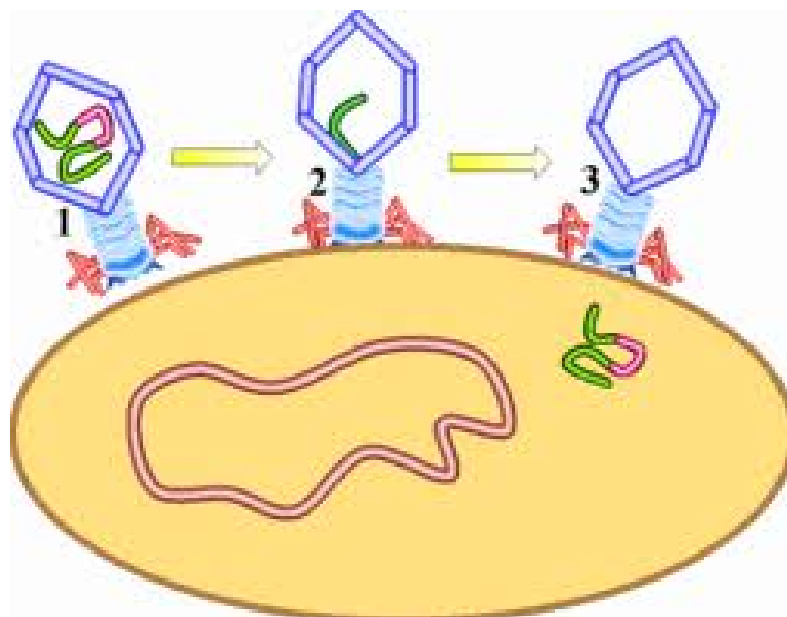
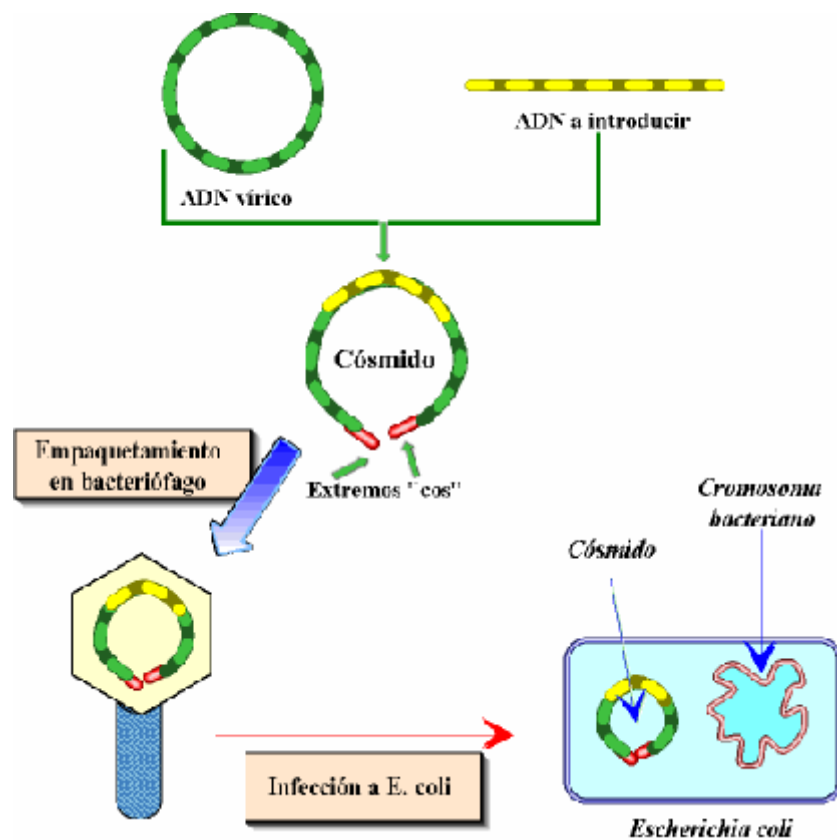
- Permiten introducir fragmentos de ADN en bacterias u otro tipo de células.
- Una vez que el gen foráneo está en la bacteria se originan millones de éstas que portan una copia del mismo. Así clonamos un gen.
- Los principales vehículos de clonación son los plásmidos y los virus.
- **Plásmidos.**
 - Son pequeñas **moléculas circulares de ADN** que contiene genes propios no vitales para la bacteria.
 - Las bacterias pueden intercambiar ADN mediante tres procesos: **transformación, conjugación y transducción.**
 - Veamos como ejemplo como clonamos el **gen de la insulina humana en la bacteria *E. coli*.**
 - Usaremos un plásmido que porta un gen de resistencia al antibiótico **ampicilina**. (Amp +).
 - Tratamos el plásmido y el ADN humano con la misma **restrictasa**.
 - Localizamos en los fragmentos humanos el que incluye el gen de la insulina usando una sonda radioactiva.
 - Mezclar tal fragmento con el plásmido para obtener el ADN recombinante.
 - **Transfectamos** las bacterias con el plásmido y este entrará en algunas mediante transformación.
 - **Añadimos ampicilina** al cultivo y las que sobreviven son las que portan el gen de la insulina.
 - Tras varias generaciones obtenemos un **clon bacteriano** capaz de sintetizar insulina humana.



- **Virus.**

- Sometemos el virus a alta temperatura para **descomponer la cápsida proteica y aislar el ADN.**
- Obtenemos **ADN recombinante** a partir del ADN vírico y el que queremos introducir.

- Añadimos las proteínas de la cápsida para producir el **autoensamblaje**.
- Añadimos los virus a las células.
- El ADN recombinante se incorpora al genoma celular y se expresan los genes transportados.



Cuestiones 16 - 30.

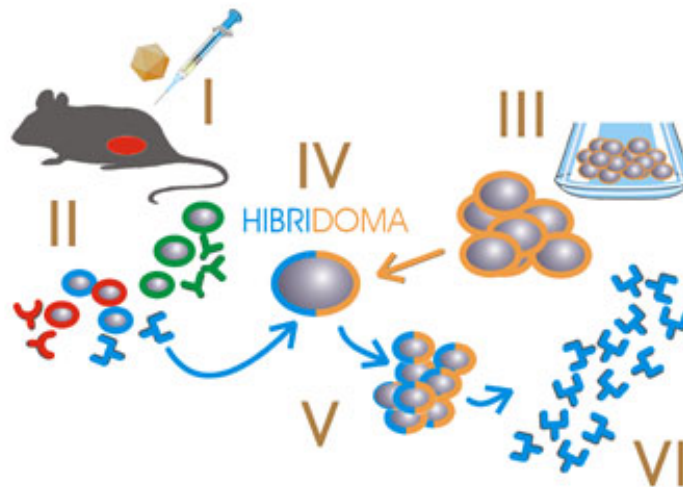
15. Los cultivos celulares.

- Son técnicas que permiten la **conservación de células in vitro** con la máxima conservación de sus propiedades fisiológicas, bioquímicas y genéticas.
- Los **cultivos bacterianos** los podemos tener en medio líquido o en medio sólido usando placas de Petri donde se pueden aislar colonias. A nivel industrial se utilizan fermentadores en los que se controlan las distintas variables.
- Los cultivos de **organismos unicelulares eucariotas** se tratan igual que los bacterianos. Los seres más empleados son las **levaduras**.
- Las células de **organismos superiores** se cultivan disgregando el órgano o el tejido de partida por acción mecánica o enzimática y obteniendo una monocapa en placa a partir de la suspensión.
- Estas últimas se emplean en numerosos campos:
 - Reproducción in vitro de **clones de plantas de interés comercial**.
 - **Investigación contra el cáncer**.
 - **Producción de proteínas** mediante células.

16. Los anticuerpos monoclonales (AcMo).

- Son un conjunto de **moléculas de anticuerpos idénticas**, con la misma especificidad y producidas por un único clon de linfocitos B.
- Se obtuvieron por primera vez en 1975 mediante la **técnica de los hibridomas**:
 - Obtención de **linfocitos B de ratón** al que inyectamos el antígeno.
 - Fusión con **células tumorales** procedentes de un mieloma humano y capaces de proliferar de forma indefinida.
 - Obtención de **hibridoma** el cual produce el anticuerpo específico y se reproduce constantemente.
 - **Clonación** del hibridoma.
 - Obtención de grandes **cantidades del anticuerpo**.
- Tienen múltiples **aplicaciones**:
 - Detección de moléculas en los fluidos biológicos.
 - Determinar los grupos sanguíneos.

- Unirlos a fármacos y transportarlos hasta células o tejidos dañados que poseen el antígeno.



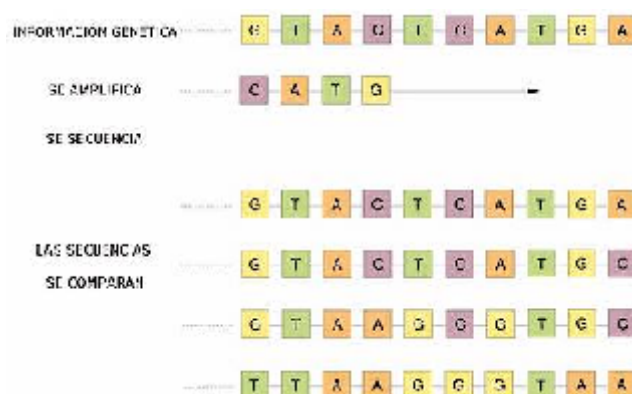
17. La secuenciación del ADN.

- Secuenciar un ADN es conocer la **sucesión de pares de nucleótidos** que le caracteriza, o en sentido figurado, leer la disposición de sus bases nitrogenadas.
- Las primeras técnicas se llevaron a cabo entre **1977 y 1980 por Sanger y Gilbert** y eran procesos bioquímicos muy laboriosos.
- Las mejoras introducidas en estos métodos permitieron la **automatización e informatización** del proceso que ahora se hace de manera rutinaria en aparatos llamados secuenciadores.
- Se ha conseguido secuenciar completo el material genético de diversos organismos surgiendo así dos ramas de la biología molecular: la genómica y la proteómica.
- La **genómica** estudia el genoma (conjunto de genes) de los seres vivos y entre sus objetivos se encuentran:
 - Catalogar todos los genes de un organismo.
 - Determinar su localización, estructura y función.
 - Conocer la forma en que interactúan.
- La **proteómica** estudia el conjunto de proteínas expresadas por un genoma, una célula o un tejido (proteoma).

- El proteoma presenta **gran variabilidad** pues depende del individuo, de su estado de desarrollo, del tejido estudiado, de las condiciones ambientales, etc.
- Es de gran interés en medicina para la identificación de marcadores que permiten **diagnosticar enfermedades**.

18. El Proyecto Genoma Humano.

- Su finalidad es conocer la secuencia y ubicación de todos los genes contenidos en los 23 cromosomas humanos.
- Para coordinarlo se creó en **1988 la HUGO** (Organización del Genoma Humano).
- El proyecto se **inició en 1990** y en junio de 2000 se presentó el primer borrador. En **2003** ya contábamos con un **mapa genético completo**.
- Sus **conclusiones** son:
 - Nuestra secuencia cuenta con más de 3000 millones de pares de bases que originan unos 35.000 genes.
 - Alrededor del 50% del genoma está constituido por secuencias repetitivas de función desconocida (ADN basura)
 - La diferencia entre dos seres humanos es sólo del 01%.
- Sus principales **aplicaciones** son:
 - Estudiar la base genética de las más de 400 enfermedades congénitas conocidas (mutaciones, fallos en la regulación, bloqueo de productos, etc.).
 - Mejor comprensión del desarrollo embrionario y la diferenciación celular.
 - Conocimiento de los mecanismos evolutivos y establecimiento de relaciones filogenéticas.



19. Aplicaciones de la ingeniería genética.

- Obtención de sustancias terapéuticas.
 - Clonación de genes humanos en plásmidos de E. coli.
 - Interferón.
 - Producido por células humanas en muy poca cantidad.
 - Tratamiento contra infecciones víricas y cáncer.
 - Insulina.
 - Utilizamos la producida de esta forma desde 1982.
 - Previamente se usaba la de origen porcino o bovino.
 - Hormona del crecimiento.
 - Obtención de vacas transgénicas y aislamiento del producto de la leche.
 - Factor de coagulación VII.
 - Utilizado para tratar la hemofilia.
 - Inyectar virus con el gen adecuado en glándulas mamarias (sólo una generación).
 - Inserción del virus vector en células embrionarias e implantación del embrión en un útero (heredable).
- Terapia génica.
 - Tratar una enfermedad introduciendo genes funcionalmente correctos que sustituyen, contrarrestan o bloquean el gen defectuoso.
 - Surge en 1990 para tratar inmunodeficiencias a niños burbujas.
 - Sus linfocitos no funcionan porque no producen la enzima adenosín desaminasa (ADA).
 - Se extrajeron linfocitos.
 - Se corrigen y se reprograman usando un retrovirus como vector.
 - Se implantan en la médula ósea donde se multiplican de forma natural.
 - Curación por tratamiento “ex vivo”.
 - Actualmente existen programas de investigación muy avanzados pero se plantean las siguientes dificultades:
 - Encontrar la forma de actuar sólo en células dianas.
 - Lograr la integración estable del gen correcto.

- Que dicho gen se exprese correctamente.
- En 2006 se realizó por primera vez un **tratamiento “in vivo”** con 12 **enfermos de Parkinson**.
 - Se les introdujo un adenovirus portador de un gen que estimula la producción de un neurotransmisor.
 - Con una cánula perforaron el cráneo (anestesia local).
 - Mejoró sensiblemente el control de los movimientos.
- En 2008 se realizó otro ensayo “in vivo” para tratar un tipo de ceguera. Se inyectaron directamente el ojo de los pacientes virus de resfriado que contenían el gen correcto y la visión mejoró.
- Algunos creen que la terapia génica no da resultados y otros que aún es una técnica incipiente.
- El **actual reto** es introducir en un paciente con cáncer un virus portador de un gen que autodestruya las células cancerígenas, las cuales tienen igual tipo de diana pero pueden estar diseminadas por todo el cuerpo. De esta forma sería posible **vencer al cáncer**.
- **Diagnóstico prenatal.**
 - Se realiza **antes de nacer** y permite detectar la presencia de enfermedades congénitas en el nuevo individuo.
 - Se utiliza ante la sospecha de que pueda padecerla por **antecedentes familiares** y permite **seleccionar embriones** sanos obtenidos por fecundación in vitro.
 - El **proceso** es el siguiente:
 - Construcción de una **sonda fluorescente** complementaria del ADN erróneo que dé lugar a la enfermedad.
 - Realizar **amniocentesis** (conseguir mediante laparoscopia células que flotan en el líquido amniótico) u obtener células embrionarias.
 - **Amplificar**, tratar con **restrictasa** y realizar **electroforesis**.
 - **Hibridar** con la sonda.
 - Si es + el individuo probablemente desarrollará la enfermedad.
 - Si es – seguramente será sano.
 - Decisión de **continuidad**.

- **Animales clónicos.**

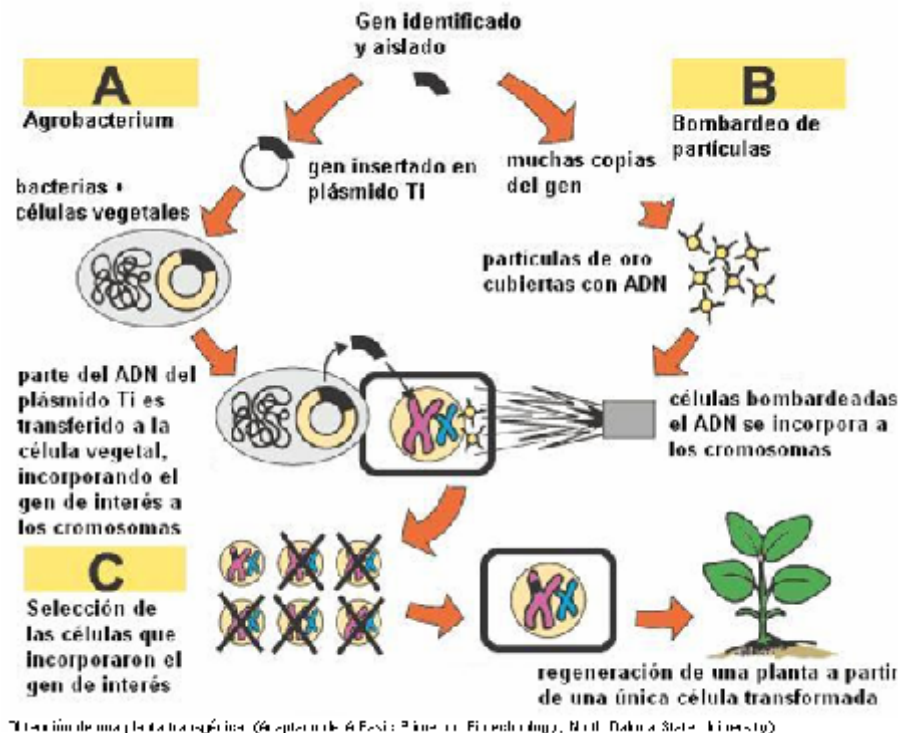
- La **eficiencia** de la técnica de transferencia nuclear es **muy baja**.
- Se han clonado vacas, cabras, cerdos, conejos, ratones e incluso un gato.
- Sin embargo la eficacia en la obtención y supervivencia de estos organismos es mínima. El éxito constituye la **excepción**.
- En USA no existe ningún etiquetado especial para la carne de animales clónicos pero desde 2008 la UE prohíbe la venta de productos derivados de este tipo de animales.

20. Plantas transgénicas.

- Para obtener un **cultivo transgénico** el proceso es el siguiente:
 - A partir de yemas **cultivamos células vegetales** en laboratorio.
 - Preparamos el ADN recombinante. La técnica más utilizada es emplear el **plásmido Ti** de la bacteria *Agrobacterium tumefaciens*:
 - Cuando la bacteria infecta a una planta inyecta en sus células dicho plásmido Ti el cual **se integra en el genoma vegetal** y se expresa formando tumores en la zona del cuello.
 - Aprovechamos esta característica del plásmido y lo usamos para **integrar los genes deseados**.
 - **Gen de mejora**. Ejem. Producción de una toxina que mata insectos y confiere resistencia a una plaga.
 - **Gen de selección celular**. Ejem. Resistencia a un antibiótico (ambos genes pueden proceder de bacterias).
 - **Gen terminator**. Produce esterilidad masculina.
 - Añadimos el plásmido al cultivo celular y practicamos **electroporación**.
 - **Seleccionamos las células resistentes** al antibiótico y volvemos a cultivar.
 - **Reproducimos vegetativamente** “in vitro” hasta obtener un cultivo vegetal en suelo.
 - Dejamos reproducir, **obtenemos semillas** y ya es estable.

- Algunos **ejemplos**:
 - Maíz Bt. Resistente al gusano barrenador europeo
 - Patata Bt. Resistente al escarabajo de la patata en ambos casos se usó un gen bacteriano productor de toxina.
 - Algodón Bt. Resistente al gusano del algodón.
 - Tomate Flav Savr. Bloqueo del gen de reblandecimiento.
 - Tomates y lechugas con sabor más dulce.
 - Algodón de color azul.
 - Soja con más metionina.
- Para el año 2015 se prevén **más de 200 millones de hectáreas** de cultivos transgénicos a lo largo de unos 40 países.
- Actualmente los **mayores productores** son EEUU, Argentina, Brasil, Canadá, China, India y Sudáfrica.
- **En España** se produce maíz Bt y soja y aunque no se consumen directamente se comercializan algunos alimentos que llevan productos derivados (harina, almidón, aceite, grasas, etc.) como galletas, margarinas, bollería, etc.
- También se usan en la fabricación de piensos para mascotas o ganado pero en ambos casos deben estar etiquetados como OGM.
- Estos cultivos muestran múltiples beneficios pero las **limitaciones** en su uso se deben a que el efecto a largo plazo se desconoce y hemos de plantearnos si:
 - ¿Alteramos la evolución natural de los organismos?
 - ¿Modificamos el equilibrio de los ecosistemas?
 - ¿Qué ocurre si se hibridan con especies silvestres?





20. Animales transgénicos.

- Son los que contienen **genes de otras especies** y pueden transmitirlos a la descendencia.
- La finalidad de su obtención es **aumentar la productividad u obtener un producto**.
- Para conseguirlos hemos de **introducir genes en las células totipotentes** y ésto es muy difícil.
- El éxito es mayor si **inyectamos ADN lineal en un óvulo recién fecundado** e implantamos en un útero en estado de dos células. Tras el parto podremos analizar la descendencia y comprobar el resultado.
- Los **principales resultados** son:
 - **Oncorotón, 1988**. Portador de genes cancerígenos humanos y muy usado en la investigación contra esta enfermedad.
 - **Oveja Tracy, 1992**. Su leche contiene antitripsina alfa utilizada para tratar el enfisema pulmonar.
 - **Cerda Genie, 2001**. Produce factor de coagulación humano.
 - **Salmones, lubinas y carpas de gran tamaño** que han incorporado el gen de la hormona del crecimiento de otras especies.

- Para obtener estos seres se han producido **muchos fracasos**, normalmente no se reproducen y han de estar confinados en centros de investigación.

21. La bioética.

- En 1947 y tras la Segunda Guerra Mundial, debido a los experimentos realizados por los nazis con seres humanos, se promulgó el **Código de Nuremberg** que impone normas y exige consentimiento en este tipo de situaciones.
- En 1964 la **Declaración de Helsinki** define los principios de la investigación médica.
- A finales de los años 60 surge la **bioética** que se define como la aplicación de la ética a las ciencias de la vida y señala las obligaciones morales del ser humano con respecto al mundo vivo.
- En 1997 la UNESCO aprueba la **Declaración Universal sobre el Genoma y los Derechos Humanos**.
- En España se firmó en 1997 en **Convenio de Oviedo** y en 2007 la **Ley de Investigación Biomédica**.